

15 FEB 2005
PCT/KR 03/01629
13.08.2003

REC'D 03 SEP 2003

WIPO

PCT

대한민국 특허청
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0048784
Application Number

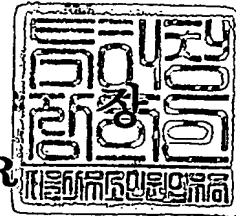
출원년월일 : 2002년 08월 19일
Date of Application AUG 19, 2002

출원인 : 한미약품 주식회사
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.

2003 년 06 월 27 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.08.19
【발명의 명칭】	3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물의 선택적인 제조방법
【발명의 영문명칭】	METHOD FOR THE SELECTIVE PREPARATION OF 3-OXO-4-AZA-5 α -ANDROSTANE COMPOUND
【출원인】	
【명칭】	한미약품공업 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004411-2
【대리인】	
【성명】	오규환
【대리인코드】	9-1998-000435-1
【포괄위임등록번호】	1999-023920-9
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-023919-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	문영호
【성명의 영문표기】	MOON, Young Ho
【주민등록번호】	631014-1932619
【우편번호】	442-470
【주소】	경기도 수원시 팔달구 영통동 황골마을 주공아파트 146-1203
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이경익
【성명의 영문표기】	LEE, Kyung Ik
【주민등록번호】	720112-1149525

【우편번호】	431-070
【주소】	경기도 안양시 동안구 평촌동 초린 부영아파트 707-704
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박가승
【성명의 영문표기】	PARK, Gha-Seung
【주민등록번호】	720704-1010311
【우편번호】	449-846
【주소】	경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 1동 한성아파트 103-501
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박철현
【성명의 영문표기】	PARK, Chul-Hyun
【주민등록번호】	710628-1047915
【우편번호】	463-911
【주소】	경기도 성남시 분당구 정자동 한솔주공아파트 5단지 511-1005
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이재철
【성명의 영문표기】	LEE, Jae Cheol
【주민등록번호】	761001-1162517
【우편번호】	440-200
【주소】	경기도 수원시 장안구 조원동 781 경원연립 라동 101호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이관순
【성명의 영문표기】	LEE, Gwan Sun
【주민등록번호】	600110-1471553
【우편번호】	138-739
【주소】	서울특별시 송파구 오금동 우창아파트 3-404
【국적】	KR

【발명자】**【성명의 국문표기】**

장영길

【성명의 영문표기】

CHANG, Young-Kil

【주민등록번호】

591026-1037413

【우편번호】

138-180

【주소】

서울특별시 송파구 삼전동 34-4

【국적】

KR

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인

오규환 (인) 대리인

장성구 (인)

【수수료】**【기본출원료】**

17 면 29,000 원

【가산출원료】

0 면 0 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

6 항 301,000 원

【합계】

330,000 원

【첨부서류】

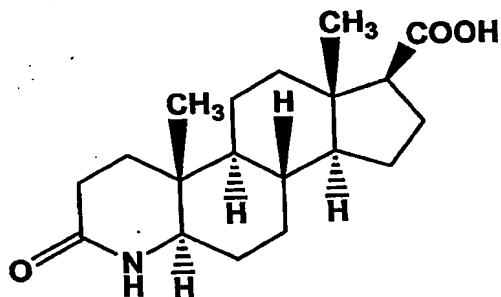
1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 양성 전립선비대증 및 남성형 탈모증의 치료제인 피나스테라이드의 중간체로 사용되는 하기 화학식 1의 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 아연 존재하에 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐 화합물을 포름산과 알킬디올의 혼합액 중에서 가열하여 환원시키는 것을 그 특징으로 하며, 본 발명의 방법에 의하면 기존의 방법에 비하여 온화한 조건하에서 목적하는 화합물을 선택적으로 용이하게 제조할 수 있다.

【화학식 1】



【대표도】

도 1

【명세서】**【발명의 명칭】**

3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물의 선택적인 제조방법{METHOD FOR THE SELECTIVE PREPARATION OF 3-OXO-4-AZA-5 α -ANDROSTANE COMPOUND}

【도면의 간단한 설명】

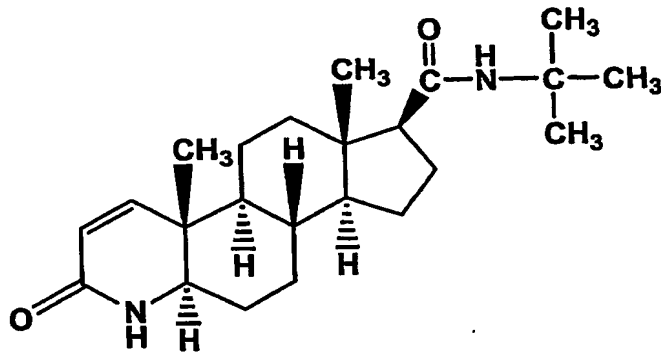
도 1 내지 3은 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물의 고성능 액체크로마토그래피(HPLC) 그래프로서, 도 1은 본 발명에 따른 실시예 1에서 제조된 화합물의 경우를, 도 2는 본 발명의 방법에 따르되 아연을 사용하지 않은 비교예 1에서 제조된 화합물의 경우를, 도 3은 포름산과 메틸포름아미드의 혼합액을 사용한 비교예 2에서 제조된 화합물의 경우를 각각 나타낸다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<2> 본 발명은 피나스테라이드의 중간체로 사용되는 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물을 기존의 방법에 비하여 온화한 조건하에서 선택적으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

<3> 피나스테라이드는 안드로스탄을 기본골격으로 하는 하기 화학식 2의 4-아자 스테로이드 화합물(17 β -(N-tert-부틸카바모일)-5 α -4-아자-안드로스트-1-엔-3-온)로서, 양성 전립선비대증 및 남성형 탈모증에 대하여 탁월한 치료효능을 나타내는 약제이다.

<4> 【화학식 2】



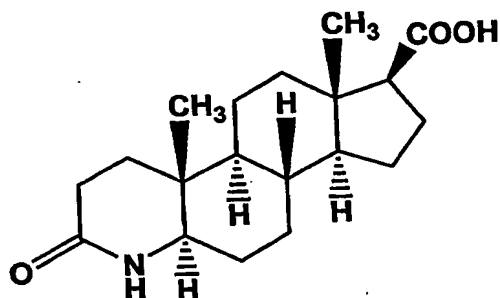
<5> 전립선비대증 및 남성형 탈모는 테스토스테론으로부터 얻어지는 5 α -디히드로테스토스테론(DHT)이 안드로젠 수용체와 결합함으로써 발현이 된다. 테스토스테론이 5 α -디히드로테스토스테론으로 전환되는 단계에는 테스토스테론 5 α -환원효소(reductase)가 직접 관여를 하게 되는데, 피나스테라이드는 바로 이 테스토스테론 5 α -환원효소의 저해제로 혈장과 세포내에서 테스토스테론이 5 α -디히드로테스토스테론으로 전환되는 것을 억제함으로써 5 α -디히드로테스토스테론의 농도를 현저히 떨어뜨려 전립선을 원상태로 급속히 회복시키거나 모발을 증가시켜 준다. 이 약제는 효능 뿐만이 아니라 내약성이 매우 우수하고 부작용도 대부분 가볍고 일시적이며, 더욱이 미국 FDA가 지금까지 승인한 두 개의 탈모 치료제 가운데 경구용으로는 유일한 제품이라는 특징점을 갖고 있다.

<6> 피나스테라이드는 통상적으로 하기 화학식 1의 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄-17 β -카복실산을 주요 중간체로 하여 17 β -위치의 카복실기를 t-부틸카바모일로

전환시킨 다음 1,2-위치를 탈수소화시키거나, 또는 1,2-위치를 탈수소화시킨 다음 17 β -위치의 카복실기를 t-부틸카바모일로 전환시켜 제조할 수 있다.

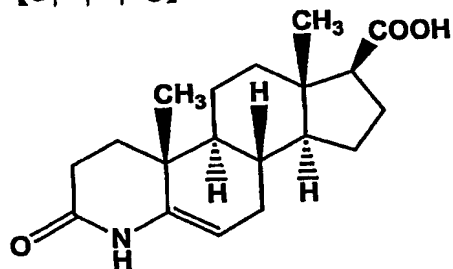
<7> 화학식 1

<8>



<9> 이와 같이 피나스테라이드의 주요한 중간체로 사용되는 상기 화학식 1의 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물은, 예를 들면 미국 특허 제 4,760,071 호 또는 의약화학 저널(문헌[J. Med. Chem., 1986년, 29권, p2298])에 그 제조하는 방법이 제시되어 있는데, 이 방법에 의하면 고가의 시약인 PtO₂를 10 내지 15 중량% 사용하고 40 psi(대략 3기압)의 수소압에서 하기 화학식 3의 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐 화합물을 환원시켜 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다.

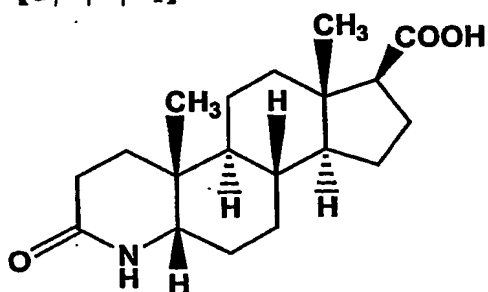
<10> 【화학식 3】



<11> 통상적인 비대칭 환원(asymmetric reduction) 반응에서는, 수소가 5 α -위치로 배향된 화학식 1의 화합물 뿐만이 아니라 필연적으로 수소가 5 β -위치로 배향된 이성체인 하기 화학식 4의 화합물이 부산물로서 생성되는데, 상기 방법은 목적하는 5 α -화합물이 선

택적으로 생성된다는 장점을 갖는다. 그러나, 이 방법은 대형 폭발의 위험성이 있는 수소를 사용하므로 안전에 대한 주의가 각별히 요구되고, 고가의 촉매인 PtO_2 를 과량 사용하여 제조단가가 상당히 높으며, 특히 고압에서 반응을 진행하여야 하므로 별도의 고압 반응기가 필요하고 그에 따라 산업적인 규모로 생산하는 것이 현실적으로 어렵다는 문제점을 갖는다.

<12> 【화학식 4】



<13> 한편, 화학식 3의 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐 화합물과 유사한 구조를 갖는 다른 스테로이드 화합물의 환원예를 살펴보면, 제약과학 저널(문헌[*J. of Pharmaceutical Sciences*, 1974년, 63권, p19])에 포름산과 N-메틸포름아미드를 사용하여 이중결합을 환원시키는 방법이 개시되어 있다.

<14> 이 방법 또한 선택적으로 5 α -화합물이 생성된다는 장점을 가지나, 환원반응시 고압반응기에서 170 내지 180℃의 고온으로 16시간 이상 반응을 수행하여야 하는 등 가혹한 반응조건과 별도의 고압반응기를 필요로 하여 대량생산이 어렵다는 단점을 갖는다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

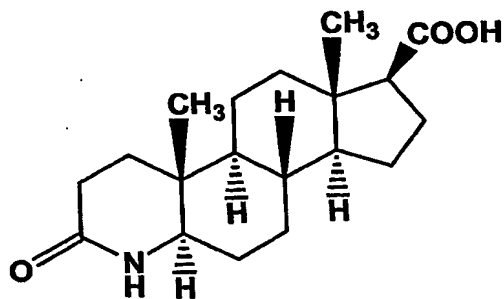
<15> 따라서, 본 발명의 목적은 피나스테라이드의 제조시 중간체로 사용되는 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물을 폭발성 있는 수소나 고가의 백금이 배제된 방법으로 온화한 조건하에서 선택적으로 용이하게 제조할 수 있는 개선된 방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

<16> 상기 목적에 따라 본 발명에서는, 아연 존재하에 하기 화학식 3의 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐 화합물을 포름산과 알킬디올의 혼합액 중에서 가열하여 환원시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물의 제조방법을 제공한다:

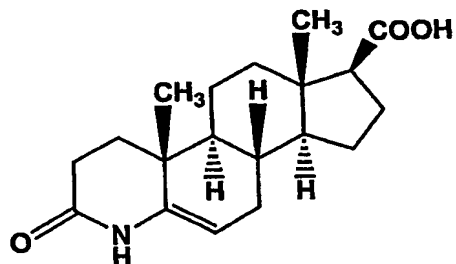
<17> 화학식 1

<18>



<19> 화학식 3

<20>



- <21> 이하 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.
- <22> 본 발명의 출발물질인 화학식 3의 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐 화합물은 공지된 방법(문헌[J. Med. Chem., 1986년, 29권, p2298] 및 미국 특허 제 4,760,071 호)에 의해 용이하게 제조할 수 있다.
- <23> 본 발명의 방법에 따르면, 출발물질인 화학식 3의 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐 화합물을 반응용매 겸 수소 공여체(donor) 역할을 하는 포름산과 알킬디올의 혼합액에 용해시킨 다음 활성화된 아연을 첨가하고 가열반응시켜 환원시킴으로써 화학식 1의 목적 화합물을 제조할 수 있다.
- <24> 본 발명에 따른 포름산 및 알킬디올은 각각 화학식 3의 화합물 1.0g에 대하여 3 내지 30ml, 바람직하게는 5 내지 15ml, 및 2 내지 20ml, 바람직하게는 5 내지 10ml의 양으로 사용할 수 있다.
- <25> 본 발명에서 사용하는 알킬디올로는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-프로판디올, 1,2-부탄디올, 1,3-부탄디올, 1,4-부탄디올 및 2,3-부탄디올 등을 들 수 있으며, 이들 중 에틸렌 글리콜이 가장 바람직하다.
- <26> 본 발명에 따른 아연은 목적하는 5 α -화합물에 대한 선택성을 높이고 반응수율을 향상시키고 반응시간을 대폭 감소시키며, 화학식 3의 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐 화합물 1.0 당량에 대하여 4 내지 10 당량, 바람직하게는 6 내지 8 당량의 양으로 사용할 수 있다. 아연을 사용하지 않은 경우에는, 반응수율이 50% 내외에 불과하고 5 β -위치로 배향된 화합물도 부산물로서 10 내지 20% 가량 생성되는 반면, 아연을 첨가하여 반응시

키는 경우에는, 반응수율이 80% 이상으로 증가하고 이성체인 5 β -화합물이 생성되지 않아 목적하는 5 α -화합물을 고순도로 수득할 수 있다.

<27> 본 발명에 따른 상기 환원반응은 80 내지 130℃, 바람직하게는 100 내지 110℃의 온도에서 4 내지 8시간 동안 수행할 수 있다.

<28> 이와 같이, 본 발명의 방법에 의하면, 기존 방법에 비해 훨씬 온화한 조건하에서 목적하는 화학식 1의 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물을 고수율 및 고순도로 용이하게 제조할 수 있다.

<29> 이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명하고자 하나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<30> 제조예 1 : 17 β -카복시-5-옥소-에이-노르-3,5-세코안드로스탄-3-온산의 제조

<31> 3-옥소-4-안드로스텐-17 β -카복실산 16g(50밀리몰)을 t-부탄올 240ml에 가한 다음, 탄산나트륨 16g(150밀리몰)을 물 40ml에 용해시킨 수용액을 가하고 80℃로 가열하였다. 메타과요오드산나트륨 53.5g(250밀리몰) 및 과망간산칼륨 4.0g(25밀리몰)을 물 300ml에 용해시킨 수용액을 60℃로 가열한 후 상기 먼저 제조된 혼합액 중에 서서히 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음 실온에서 밤새 정치시켰다. 잔류 무기물을 셀라이트로 여과하고, 여액을 물 및 10%의 아황산수소나트륨 수용액 250ml로 세척한 다음 t-부탄올을 감압증류하여 제거하고, 잔류물을 진한 염산으로 산성화시켰다. 이어, 염화메틸렌 320ml로 추출하고, 5% 아황산수소나트륨 수용액 320ml 및 소금물 320ml로 세척한 후 감압증류하여 미백색의 고체로서 표제화합물 14.5g(수율: 86%)을 수득하였다.

<32> H-NMR (δ , CDCl_3) : 0.82 (3H, 19- CH_3), 1.16 (3H, 18- CH_3), 1.20~2.30 (15H, 환-CH), 1.53 (2H, 1- CH_2), 2.40 (2H, 2- CH_2), 2.50 (1H, 17-CH), 11.85 (1H, COOH).

<33> 제조예 2 : 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐-17 β -카복실산(화학식 3의 화합물)의 제조

<34> 상기 제조예 1에서 수득된 17 β -카복시-5-옥소-에이-노르-3,5-세코안드로스탄-3-온산 10g(30밀리몰)을 에틸렌 글리콜 30ml에 용해시키고, 여기에 2.0M 암모니아 에탄올 용액 75ml(150밀리몰)을 가한 다음 40~50℃에서 1시간 동안 교반한 후 12시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 에탄올을 감압증류하여 제거하였다. 잔류물에 물 150ml를 가하고 10% 염산으로 pH 1.5까지 산성화시켰다. 이어, 결정을 여과하고 물로 세척한 후 45℃에서 혼풍 건조하여 백색의 고체로서 표제화합물 6.6g(수율: 70%)을 수득하였다.

<35> H-NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$) : 0.57 (3H, 19- CH_3), 0.91 (3H, 18- CH_3), 0.95~2.30 (18H, 환-CH), 4.76 (1H, 6-CH), 9.17 (1H, NH), 11.85 (1H, COOH).

<36> 실시예 1 : 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄-17 β -카복실산(화학식 1의 화합물)의 제조-1)

<37> 상기 제조예 2에서 수득된 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐-17 β -카복실산 3.2g(10밀리몰)을 포름산 45ml와 에틸렌글리콜 15ml의 혼합액에 용해시키고, 활성화 된 아연 2.6g(80밀리몰)을 가한 후 100 내지 105℃에서 8시간 동안 반응시켰다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 후 잔류물을 여과하고 감압하에서 용매를 제거한 다음 N-메틸포름아미드 13ml를 가하고 얼음중탕에서 30분 동안 교반하였다. 이어, 결정을 여과하고 45℃에서 혼풍 건조하여 백색의 결정으로서 표제화합물 2.6g(수율: 81%)을 수득하였다.

<38> 수득된 표제화합물을 HPLC하여 그 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1로부터, 비대칭 환원반응의 이성체인 5 β -화합물은 없고, 목적하는 5 α -화합물(보유시간(retention time): 11.996)만 검출됨을 확인하였으며, 이로부터 목적화합물이 고순도로 제조되었음을 알 수 있다.

<39> H-NMR (δ , DMSO- d_6) : 0.56 (3H, 19-CH₃), 0.72 (3H, 18-CH₃), 0.80~1.30 (8H, 환-CH), 1.40~1.70 (7H, 환-CH), 1.87 (2H, 16-CH), 2.10 (2H, 2-CH₂), 2.30 (1H, 17-CH), 3.0 (1H, 5-CH), 7.15 (1H, NH), 11.85 (1H, COOH).

<40> 실시예 2 : 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄-17 β -카복실산(화학식 1의 화합물)의 제조-2)

<41> 상기 제조예 2에서 수득된 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐-17 β -카복실산 3.2g(10밀리몰)을 포름산 16ml와 에틸렌글리콜 32ml의 혼합액에 용해시키고, 활성화 된 아연 2.6g(80밀리몰)을 가한 후 110 내지 120℃에서 8시간 동안 반응시켰다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 후 잔류물을 여과하고 감압하에서 포름산을 제거한 다음 잔사에 클로로포름 300ml를 가했다. 클로로포름 액을 5% 탄산나트륨 수용액 150ml로 2회 세척하고, 물 150ml씩 3회 세척하여 주었다. 무수 황산마그네슘으로 클로로포름 층을 건조 및 여과하고 감압증류한 다음, 잔사에 N-메틸포름아미드 13ml를 가하고 얼음중탕에서 30분 동안 교반하였다. 이어, 결정을 여과하고 45℃에서 혼풍 건조하여 백색의 결정으로서 표제화합물 2.7g(수율: 83%)을 수득하였다.

<42> 수득된 표제화합물을 HPLC한 결과, 비대칭 환원반응의 이성체인 5 β -화합물은 없고, 목적하는 5 α -화합물(보유시간: 11.996)만 검출됨을 확인하였으며, 이로부터 목적화합물이 고순도로 제조되었음을 알 수 있다. H-NMR 데이터는 상기 실시예 1과 동일하였다.

<43> 비교예 1 : 아연을 사용하지 않은 방법에 의한 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄-17 β -카복실산(화학식 1의 화합물)의 제조

<44> 상기 제조예 2에서 수득된 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐-17 β -카복실산 3.2g(10밀리몰)을 포름산 45ml와 에틸렌글리콜 15ml의 혼합액에 용해시킨 다음 100 내지 105℃에서 8시간 동안 반응시켰다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 후 잔류물을 여과하고 감압하에서 용매를 제거한 다음 N-메틸포름아미드 13ml를 가하고 얼음중탕에서 30분 동안 교반하였다. 이어, 결정을 여과하고 45℃에서 혼풍 건조하여 백색의 결정으로서 표제화합물 1.7g(수율: 53%)을 수득하였다.

<45> 수득된 표제화합물을 HPLC하여 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2로부터, 형성된 피크의 면적을 100%로 환산시 비대칭 환원반응의 이성체인 5 β -화합물(보유시간: 12.956)이 15%를, 목적하는 5 α -화합물(보유시간: 12.187)이 85%를 차지하여, 원하지 않는 5 β -화합물이 생성되었음을 알 수 있다. H-NMR 데이터는 상기 실시예 1과 동일하였다.

<46> 비교예 2 : 포름산과 N-메틸포름아미드의 혼합액을 사용하는 방법에 의한 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄-17 β -카복실산(화학식 1의 화합물)의 제조

<47> 상기 제조예 2에서 수득된 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐-17 β -카복실산 3.2g(10밀리몰)을 포름산 45ml와 N-메틸포름아미드 15ml의 혼합액에 용해시킨 다음 100 내지 105℃에서 8시간 동안 반응시켰다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 후 잔류물을 여과하고 감압하에서 포름산을 제거한 다음 잔류 반응액을 얼음중탕에서 30분 동안 교반하였다. 이어, 결정을 여과하고 45℃에서 혼풍 건조하여 미백색의 결정으로서 표제화합물 1.9g(수율: 59%)을 수득하였다.

<48> 수득된 표제화합물을 HPLC하여 그 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3으로부터, 형성된 피크의 면적을 100%로 환산시 비대칭 환원반응의 이성체인 5 β -화합물(보유시간: 12.770)이 35%를, 목적하는 5 α -화합물(보유시간: 12.046)이 65%를 차지하여, 원하지 않는 5 β -화합물이 다량 생성되었음을 알 수 있다. H-NMR 데이터는 상기 실시예 1과 동일하였다.

【발명의 효과】

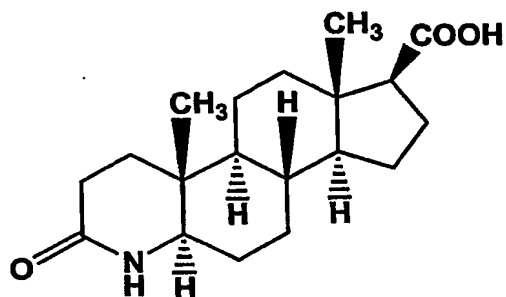
<49> 본 발명의 방법에 의하면, 폭발성 있는 수소, 고가의 백금 및 별도의 고압반응기를 사용하지 않고도 기존 방법에 비해 훨씬 온화한 조건하에서 목적하는 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스탄 화합물(피나스테라이드의 주요 중간체)을 고수율 및 고순도로 용이하게 제조할 수 있다.

【특허청구범위】

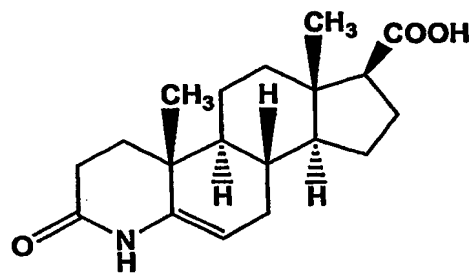
【청구항 1】

아연 존재하에 하기 화학식 3의 3-옥소-4-아자-5-안드로스텐 화합물을 포름산과 알킬디올의 혼합액 중에서 가열하여 환원시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 3-옥소-4-아자-5 α -안드로스텐 화합물의 제조방법:

화학식 1



화학식 3



【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

포름산을 화학식 3의 화합물 1.0g에 대하여 3 내지 30ml의 양으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

알킬디올이 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-프로판디올, 1,2-부탄디올, 1,3-부탄디올, 1,4-부탄디올 및 2,3-부탄디올로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

알킬디올을 화학식 3의 화합물 1.0g에 대하여 2 내지 20ml의 양으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서,

아연을 화학식 3의 화합물 1.0 당량에 대하여 4 내지 10 당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

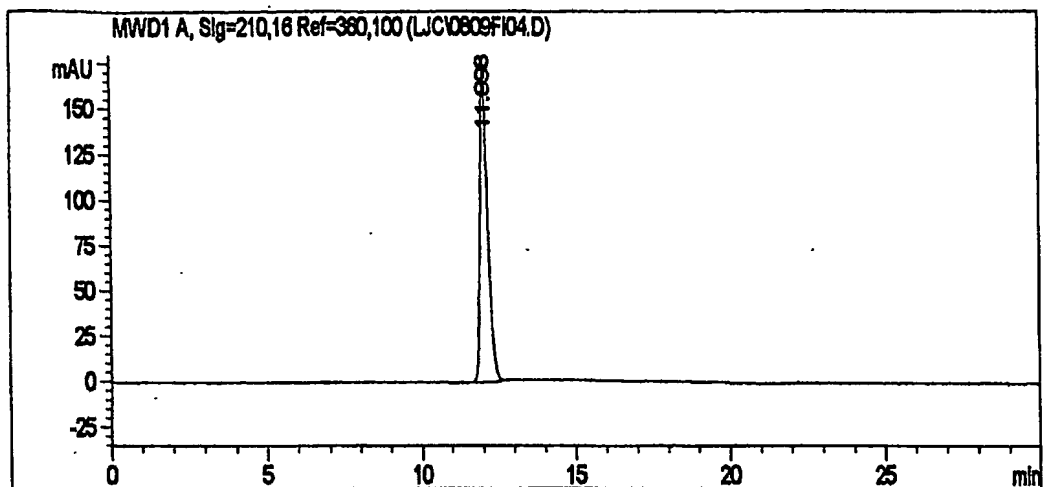
【청구항 6】

제 1 항에 있어서,

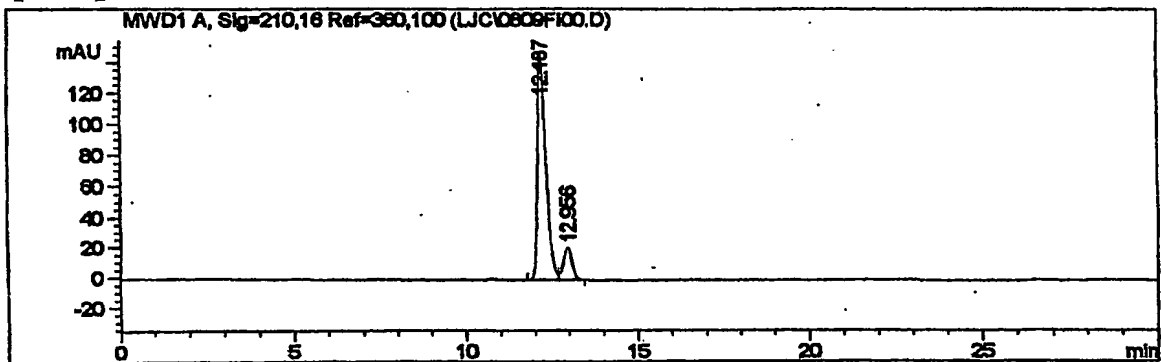
80 내지 130℃의 온도에서 4 내지 8시간 동안 가열하여 환원시키는 것을 특징으로 하는 방법.

【도면】

【도 1】



【도 2】



【도 3】

